



## 中員環天然化合物の構造を基盤としたアルカロイド型化合物ライブラリーの構築

著者	西村 壮央
号	54
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬博第71号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00125852">http://hdl.handle.net/10097/00125852</a>

# 中員環天然化合物の構造を基盤とした アルカロイド型化合物ライブラリーの構築

医薬資源化学分野 西村 壮央

天然化合物は有用な医薬品シードの探索源として利用されてきたが、近年では新規性の高い構造を有する化合物の取得が困難になっている。そのため、創薬研究に有用な化合物を供給するための新たな手法の確立を目的とし、研究に着手した。

合成的な手法により多様な構造を有する化合物ライブラリーを構築する手法として、多様性指向型合成が存在し、天然化合物を基盤にした多様性指向型合成からは、天然化合物様の骨格と高度な構造多様性を有した化合物群が創出されている。

天然化合物の構造多様性は、基本骨格となる中間体の環化様式や官能基の変換により生み出されている一方で、中間体の生合成において、原料となる骨格や分子の構成要素といった点ではそれほど多様性に富んでいないとされている。例えば、モノテルペンインドールアルカロイドは、高血圧薬の *ajmalicine* や血圧降下作用を有する *reserpine* を始めとし、有用な生物活性と高度な構造多様性を有する化合物群であるが、いずれの化合物も *tryptamine* と *secologanin* の Mannich 型の縮合反応により生じる *strictosidine* の構造を基盤として生合成されている (Figure 1A)。

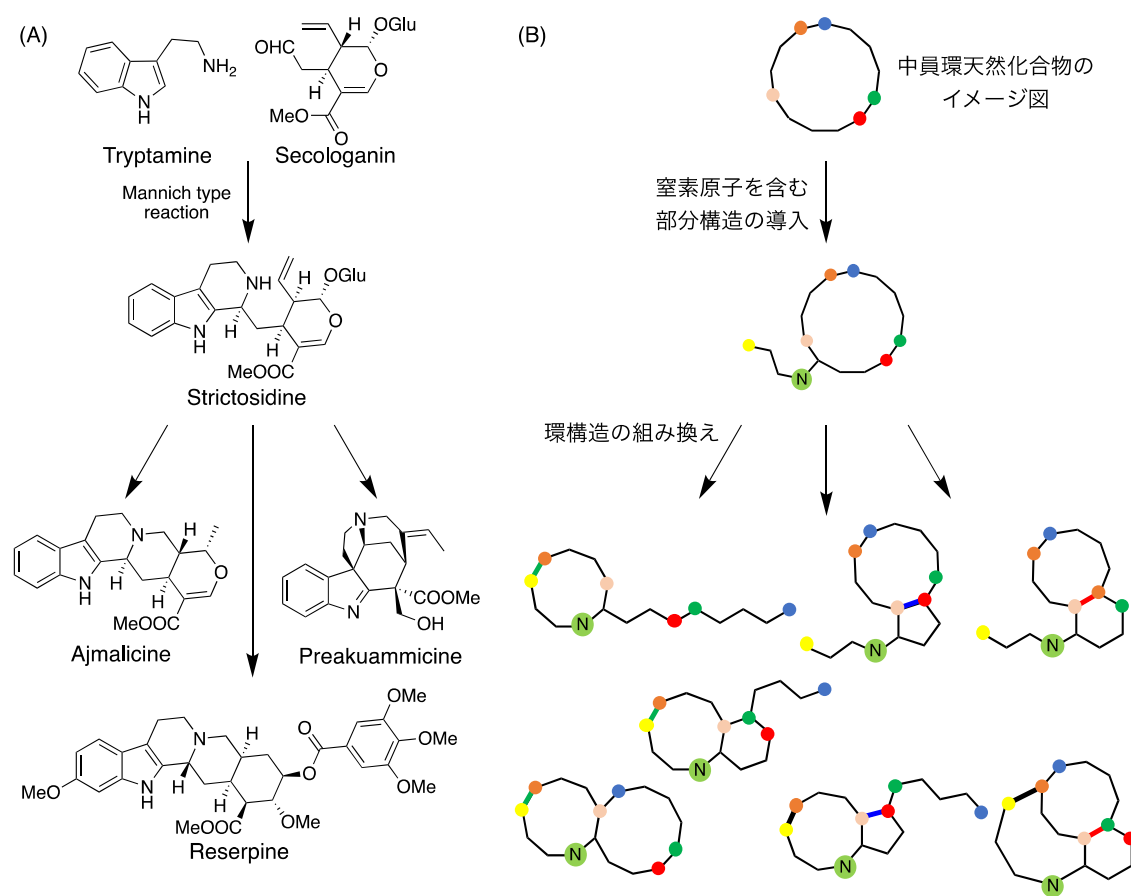


Figure 1. (A) モノテルペンインドールアルカロイドの生合成  
(B) 本研究の戦略の模式図 (色のついた丸は官能基を表す)

このような知見から著者は、分子内環化などにより多様な構造を構築できる中員環天然化合物に着目し、Figure 1 B に示す戦略を考案した。まず、アルカロイドの生合成において前駆体とならないような中員環天然化合物を基盤として、窒素原子を含む部分構造を導入する。得られた化合物に対して、天然化合物が持つ官能基や導入した部分構造が持つ官能基を利用して環骨格の組み換えを行うことで、多様な環構造を有するアルカロイド型化合物ライブラリーの構築が可能であると考えた (Figure 1B)。本戦略により構築される化合物群は、元の構造から環構造が大きく変換されるため、通常行われる天然化合物の誘導体化を超えた骨格変換を行うことができる。また、分子内に窒素原子を含むアルカロイドは、有用な生物活性を有する化合物が数多く存在するため、本戦略により構築される非天然型骨格を有するアルカロイド型化合物群は、創薬研究における有用な医薬品シードの探索源となることが期待できる。

## 1. Humulene 骨格と分子内 C-C 結合形成を基盤とした テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築

Humulene の *E*-オレフィンによる立体配座の固定化を取り除くことによって、非天然型テルペノイド骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物の合成を行った。<sup>1</sup>

Humulene epoxide II に対するヒドロキシアミノ化により、C9-C10 位の二重結合が解消された **1** および **2** を得た。化合物 **1** および **2** の混合物に対して、lanthanum(III) trifluoromethanesulfonate を用いて環化反応を行ったところ、天然および合成的に構築例のない非天然型テルペノイド骨格を有する化合物 **3-6** が得られた (Figure 2a)。

続いて、Humulene epoxide II の C2-C3 位の二重結合をアジリジン化し、C9-C10 位のエポキシドを開環した **7** を得た。化合物 **7** の lanthanum(III) trifluoromethanesulfonate による環化と **8** および **9** の Ns 基を除去により、salvialane 骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物 **8-12** が得られた (Figure 2b)。

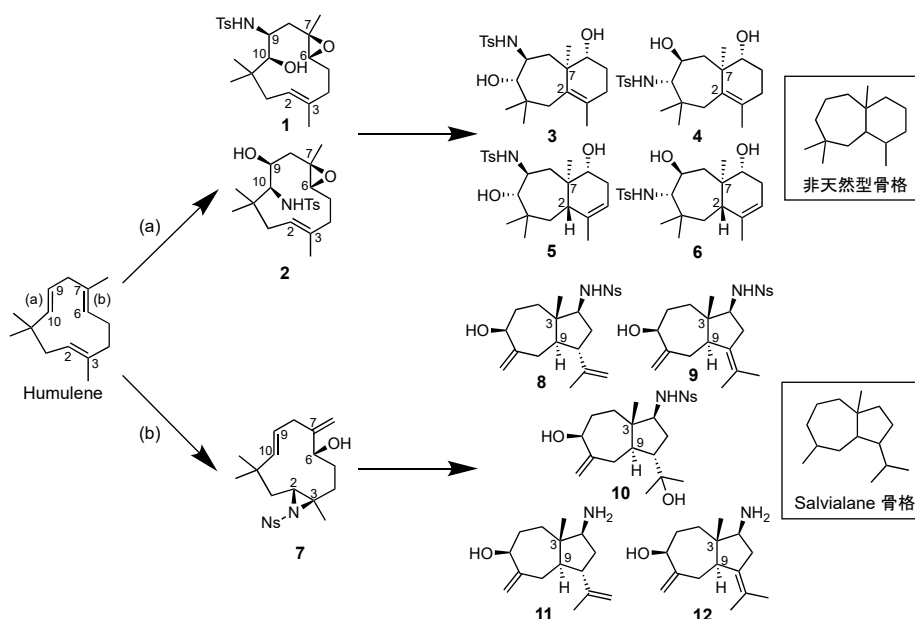


Figure 2. (a) 非天然型テルペノイド骨格および  
(b) salvialane 骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物群

## 2. Humulene 骨格と分子内 C–O 結合形成を基盤とした テルペノイドアルカロイド型化合物群の構築

上述した分子内 C–C 結合形成戦略とは異なり、分子内 C–O 結合形成とオレフィンメタセシス反応を用いた環骨格の組み換えを用いた戦略により、テルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーの構築を行った。酸素分子により架橋された構造を構築することで、上記の化合物群とは異なるケミカルスペースの創出が可能であると期待できる。Humulene をエポキシ化により活性化した humulene diepoxide **13** に対して、種々の置換基を有するアニリンを作用させた。その後、得られた化合物の構造多様性をより高めるために、humulene 骨格に残る二重結合とアニリンの置換基のアルケニル基を利用して、オレフィンメタセシス反応を用いた環骨格の組み換えを行った。その結果、Figure 3 に示すように、単環式、二環式、三環式および大環状骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーを構築した (Figure 3).<sup>2</sup>

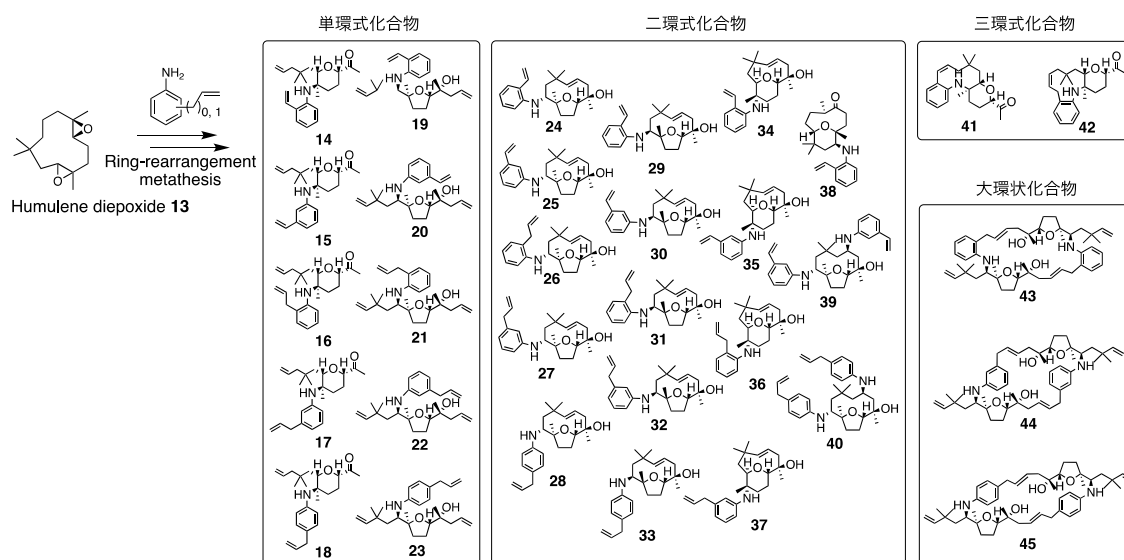


Figure 3. Humulene の構造を基盤とした  
テルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリー

## 3. Brefeldin A の構造を基盤としたアルカロイド型化合物群の構築

窒素原子の導入と環骨格の組み換えを用いる本戦略の適用範囲拡大のため、基盤とする中員環天然化合物としてマクロライドである brefeldin A を用いて検討を行った。マクロライドに共通する特徴である環状ラクトン構造とヒドロキシ基を利用して、アミノ酸構造の導入とエステル–アミド交換反応により、非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド化合物群の創出を検討した。

Brefeldin A の 2 つのヒドロキシ基のうち、C7 位のヒドロキシ基をアミノ基へと変換し、*N*-Boc GABA と縮合した **46** を合成した。化合物 **46** に対して加水分解と Boc 基の除去により加水分解体 **47** へと導き、縮合剤によるマクロラクタム化を検討したところ、非天然型の環状構造を有する **48** が得られた (Figure 4)。以上の結果から、brefeldin A に対してアミノ酸構造を導入し、ラクトンの加水分解とエステル–アミド交換反応を行う

という本戦略により、アミノ酸縮合体、加水分解体およびマクロラクタム化合物からなる非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド化合物ライブラリーの構築が可能であることが示された。

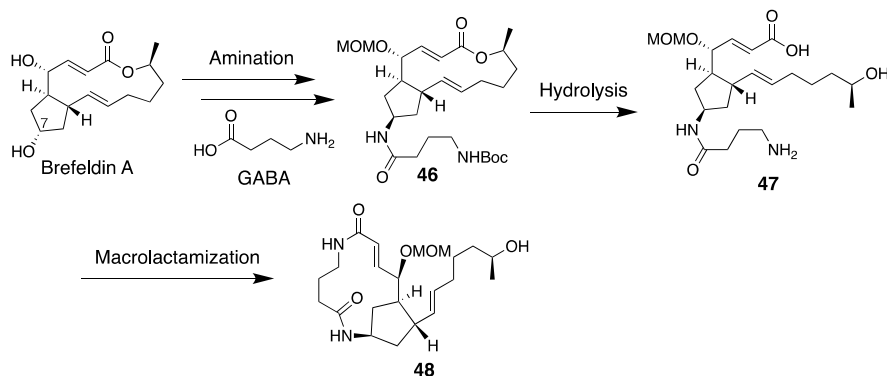


Figure 4. Brefeldin A の構造を基盤とした  
非天然型 PKS-NRPS ハイブリッド化合物の創出

#### 4. 得られた化合物の評価

上記で得られた化合物群の創薬研究における有用性を確かめるために、ケモインフォマティクス的手法を用いた構造多様性の評価と生物活性試験による評価を行った。

化合物群のケミカルスペースの広がり进行评估する PCA から、本ライブラリーの化合物群は既存の医薬品や天然化合物とは異なるケミカルスペースを有しており、さらに、異なる戦略や天然化合物を用いることによってそれぞれ異なるケミカルスペースを創出できることが明らかとなった。また、化合物の構造の立体的な広がり进行评估する PMI を用いた解析から、本ライブラリーに含まれる化合物は、高度な三次元性を有していることが示された。

生物活性試験からは、脂肪酸の  $\beta$  酸化に関わる CPT-1 の遺伝子発現を促進する **23** や、脂質代謝に関わる PPAR $\alpha$  の働きを阻害する **5** を見出した。また、化合物 **23** は骨代謝に関わる破骨細胞の分化を阻害することが明らかとなった。以上の結果から化合物 **5** および **23** は、これらに関連する疾患に対する医薬品のリード化合物となることが期待できる。

本研究により構築された化合物ライブラリーは、医薬品リードの探索源として有用であることが示された。窒素原子の導入と環骨格の組み換えを基本とする本化合物ライブラリーの構築戦略は、様々な天然化合物に対して適用可能であり、創薬研究に有用な化合物を供給するための新たな手法となることが期待できる。

#### Reference

- (1) Nishimura, T., Kawai, J., Oshima, Y., Kikuchi, H. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7317–7320.
- (2) Kikuchi, H., Nishimura, T., Kwon, E., Kawai, J., Oshima, Y., *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 15819–15825.

## 論文審査結果の要旨

論文提出者: 西村 壮央

論文審査委員 (主査): 土井 隆行

論文題目: 中員環天然化合物の構造を基盤としたアルカロイド型化合物ライブラリーの構築

天然化合物はその高度な構造多様性を背景に、有用な創薬資源として利用されているが、近年では新規性の高い分子骨格を有した天然化合物の発見が困難になっている。本論文は、新たな創薬資源となり得る構造多様な化合物群を創出する手段として、天然化合物を原料とした多様性指向型合成を行った結果について述べられている。

まず、生合成中間体とは異なる中員環化合物に対し、窒素原子を含む部分構造を導入し、さらに環骨格の組換えを行うことで、天然からは得ることができない多様な環構造を有するアルカロイド型化合物ライブラリーの構築に取り組んでいる。すなわち、ホップなどの植物に含まれる **humulene** を用い、3箇所ある *E*-オレフィンに官能基化し、立体配座の固定を解き、渡環反応させることで炭素-炭素結合形成と窒素原子導入を行い、非天然型テルペノイド骨格および天然にも稀な **salvialane** 骨格を有するテルペノイドアルカロイド型化合物が得られることを実証している。

次に、**humulene diepoxide** に対して、窒素源として種々の置換基を有するアニリンを作用させることで分子内炭素-酸素結合形成を引き起こし、得られた化合物に対してオレフィンメタセシス反応による環骨格の組換えを行っている。その結果、単環式、二環式、三環式、および大環状骨格を有する多彩なテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーの構築に成功している。

さらに、本合成戦略の適用範囲拡大として、原料となる中員環化合物にマクロライドの一種 **brefeldin A** を用いて検討を行っている。**Brefeldin A** に含まれるヒドロキシ基をアミノ基に変換後、アミノ酸構造の導入とエステル-アミド交換反応により環骨格の組換えを行うことで、新規骨格を有するマクロラクタム化合物を取得し、本戦略がマクロライド型化合物にも適用できることを示している。

本研究によって得られた化合物群は、ケモインフォマティクス解析から三次元性のある高度な化学構造を有し、既存の医薬品や天然化合物とは異なるケミカルスペースを占めることを明らかにしている。そして、その中から実際に脂肪酸代謝に関わる遺伝子 **CPT-1** の発現促進物質および破骨細胞分化阻害物質を見出し、創薬資源として有用であることを示している。

以上、要するに本論文は中員環天然化合物に対する窒素原子の導入と環骨格の組換えによる合成戦略が、創薬資源となり得る構造多様な化合物群を生み出すための新たな手法となることを示した研究成果であり、薬科学上貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として合格と認める。